

Thesis

MUNICH

1964

Studien zum Zyklusgeschehen der Katze und
zur Möglichkeit der Brunstausschaltung mit
einem peroral wirksamen Gestagenpräparat

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

Inge Wasserstraß



Digitized by the Internet Archive
in 2026.

https://archive.org/details/IA40153516_0034

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. W. Baier

STUDIEN ZUM ZYKLUSGESCHEHEN DER KATZE
UND ZUR MÖGLICHKEIT DER BRUNSTAUSSCHALTUNG
MIT EINEM PERORAL WIRKSAMEN GESTAGENPRÄPARAT

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von

Inge Wasserstraß

aus

Stettin

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. L. Kotter

Referent: Prof. Dr. W. Baier

Tag der mündlichen Prüfung: 28.7.1964

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURBESPRECHUNG	3
A. Das Problem der Sexualhemmung im Schrifttum	3
B. Angaben zum Zyklusgeschehen der Katze anhand des Schrifttums	12
III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	14
A. Material und Methodik	14
B. Voruntersuchung	16
C. Untersuchungen zum Zyklusgeschehen der Katze	18
D. Untersuchungen an kastrierten Katzen	22
E. Proliferation des Vaginalepithels kastrierter Katzen durch Applikation eines Östrogenpräparates	24
F. Prüfung der Wirkung des 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosterons am Vaginalepithel der kastrierten Katze	28
G. Auswirkungen am Vaginalepithel der kastrierten Katze bei gleichzeitiger Verabfolgung eines Östrogenpräparates und von 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron	30
H. Beeinflussung des Zyklusgeschehens der Katze durch Steigerung der Tageslichtmenge	31
J. Beeinflussung des Sexualgeschehens der Katze durch 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron	34

	Seite
IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	40
V. ZUSAMMENFASSUNG	45
VI. LITERATURVERZEICHNIS	48
LEBENS LAUF	

I. EINLEITUNG

Die völlige permanente oder temporäre sexuelle Ruhigstellung einerseits und die Verhinderung der Befruchtung bei erhaltenem Geschlechtstrieb andererseits gehören zu den Problemen, die in der Medizin heute einen breiten Raum einnehmen.

Über die Begriffe "Geburtenkontrolle" und "geplante Elternschaft" ist gerade in jüngster Zeit sowohl von Medizinern wie auch von Laien unter den verschiedensten medizinischen und weltanschaulichen Aspekten so heftig diskutiert worden, daß zumindest an ihrem Interesse für die gesamte Menschheit kein Zweifel bestehen kann.

Die grundsätzliche Bejahung derartiger Eingriffe am Menschen bedeutet fast immer, daß eine vorübergehende Hemmung der Fortpflanzungsfähigkeit angestrebt wird, wobei gleichzeitig der sensuelle Anteil des Sexuallebens unbeeinflußt bleiben soll.

Die sexuelle Ruhigstellung der Haustiere geschieht zu verschiedenen Zielen. Einer der ältesten Gründe ist sicherlich die daraus resultierende allgemeine Beruhigung des Temperamentes besonders bei den männlichen Tieren. Zu diesem Zweck wird die blutige Kastration von alters her ausgeübt. Sie bedeutet eine dauernde Ausschaltung aller Sexualfunktionen.

Lange Zeit wurde der anabole Effekt als Folgeerscheinung der Kastration angesehen und war damit als "Masthilfsmittel" ein weiteres Motiv für diesen Eingriff.

Die fortschreitende Domestikation und die spezialisierte Entwicklung der Tierzucht haben das Schwergewicht von diesen Leitgedanken weitgehend zugunsten anderer Forderungen verschoben.

Immer häufiger wird heute auch für das Tier eine zeitlich begrenzte Unfruchtbarkeit angestrebt und nach Möglichkeiten zur

entsprechenden Steuerung des Sexualzyklus gesucht. Für die "Luxustiere" Hund und Katze trifft dies im besonderen Maße zu. Das enge Zusammenleben dieser Tiere mit dem Menschen bedingt es, daß sich die äußeren Symptome, die die Brunst der Hündinnen und Katzen kennzeichnen, häufig für den Besitzer recht störend auswirken. Da andererseits oft eine spätere Zuchtnutzung angestrebt wird, kommt eine dauernde Sterilisierung nicht in Betracht. Daraus erwächst die Forderung nach Mitteln, die es ermöglichen, die Brunst - d. h. sowohl ihre äußeren Symptome wie auch die in dieser Phase des Sexualzyklus gegebene Befruchtungsfähigkeit - zu unterdrücken, beziehungsweise zeitlich zu verschieben.

II. LITERATURBESPRECHUNG

A. Das Problem der Sexualhemmung im Schrifttum

Eine große Anzahl von Stoffen organischer und anorganischer Natur ist im Laufe der Zeit auf ihre sexualhemmende Aktivität bei der Frau oder beim weiblichen Säugetier geprüft bzw. mit dem Ziel der temporären Sterilisierung eingesetzt worden.

JÖCHLE (13) und KOLLER (14) haben versucht, eine Aufstellung solcher Pharmaka zu geben und sie nach Herkunft, Angriffspunkt und Applikationsart zu ordnen. Ihre Skala reicht von Pflanzenausüngen und tierischen Sekreten über verschiedene in der Natur vorkommende Mineralstoffe und Schwermetallverbindungen bis zu einer Vielzahl organischer und anorganischer Verbindungen, die synthetisch dargestellt werden,

Unter dem Begriff "Sexualhemmstoffe" werden sowohl diejenigen Pharmaka zusammengefaßt, die eine Unterdrückung der Libido sexualis bewirken, als auch jene, die bei erhaltenem Geschlechtstrieb und erhaltener Potentia coeundi die Potentia generandi ausschalten. Bei statthabender Paarung kann die Fruchtbarkeit dadurch gestört werden, daß die Abgabe der reifen weiblichen Germinativzellen gehemmt wird. Bei verschiedenen anderen Stoffen ist eine schädigende Wirkung auf die bereits abgestoßenen Eizellen nachgewiesen worden, die eine spätere Befruchtung ausschließt. Bei einer Reihe weiterer Pharmaka betrifft die schädigende Noxe erst die Zygote in ihren ersten Teilungsphasen und bewirkt ihre Abtötung beziehungsweise verhindert die Nidation.

Wenn für das Tier eine temporäre sexuelle Ruhigstellung gefordert wird, so bedeutet dies praktisch ausnahmslos, daß Brunst und Libido sexualis ausgeschaltet werden sollen.

Noch vor wenigen Jahrzehnten erfolgte die Anwendung von Stoffen, denen man eine sexualhemmende Wirkung zuschrieb, rein empirisch. Erst die Erkenntnis, daß alle Phasen des Fortpflanzungsgeschehens unter

der zentralen Steuerung des Hypophysen - Hypothalamus - Komplexes vom Zusammenwirken der Hormone bestimmt werden, machte eine gerichtete Forschung auf dem Gebiet der sexuellen Ruhigstellung möglich.

BEARD, 1897 (2) und PRENANT, 1898 (23) haben als Erste die Vermutung geäußert, daß die Anwesenheit eines funktionellen Corpus luteum physiologischerweise für die Hemmung der Ovulation verantwortlich ist. Damit richtete sich das Schwergewicht der Untersuchungen auf den spezifischen Wirkstoff des Gelbkörpers.

JUNKMANN (15) hat 1963 einen Überblick über die historische Entwicklung der Gelbkörperhormonforschung seit 1901 und eine Aufstellung der wichtigsten bisher bekannten Gestagene gegeben.

Die Reindarstellung und die Aufklärung der chemischen Struktur des Gelbkörperhormons (= Progesterons) gelang zuerst 1934 durch ALLEN und WINTERSTEINER (1). Etwa zur gleichen Zeit kamen HARTMANN (12), BUTENANDT und Mitarbeiter (4) und SLOTTA und Mitarbeiter (33) zu denselben Ergebnissen.

Damit war die Voraussetzung für die synthetische Darstellung dieses Hormons geschaffen und seine Prüfung und Anwendung konnte im größeren Umfang vorgenommen werden.

1937 stellte PHILLIPS (19) fest, daß bei täglicher Behandlung mit 1,5 mg krystallisierten Progesterons die Ovulation der Albinoratte unterdrückt werden kann. Die Ursächlichkeit des Progesterons für diesen Effekt sah er dadurch als gegeben an, daß bei seinen Versuchstieren unmittelbar nach Absetzen der Medikation Brunst und Ovulation nachzuweisen waren. Diese Beobachtung läßt darauf schließen, daß die Wirkungskdauer des Progesterons nur sehr gering ist.

MAKEPEACE, WEINSTEIN und FRIEDMANN (16) untersuchten im selben Jahr die Wirkung des Gelbkörperhormons am weiblichen Kaninchen.

Wie die Katze, wo gehört auch das Kaninchen zu den Tieren mit unvollständigem, anovulatorischem Sexualzyklus, d.h. die Ovulation erfolgt auf dem Höhepunkt der Brunst nicht spontan, sondern normalerweise nur nach vorausgegangener Paarung als Antwort auf einen neuro-hormonalen Reiz.

DEMPSEY, HERTZ und YOUNG (6) nahmen 1936 an, daß das Progesteron den ovulationsauslösenden Faktor darstellt. 1937 korrigierte DEMPSEY (7) diese Ansicht und wies am Meerschweinchen nach, daß die Follikel, die unter dem Einfluß des im Hypophysenvorderlappen gebildeten Follikelreifungshormons (FSH) ihre maximale Reife erreicht haben, zur Ovulation der Stimulierung durch eine gewisse Menge des ebenfalls von der Hypophyse sezernierten Luteinisierungshormons (LH) benötigen. Als auslösendes Moment für die Abgabe des Luteinisierungshormons ist bei den Tieren mit anovulatorischem Zyklus die Paarung oder ein anderer adäquater Reiz erforderlich.

MAKEPEACE und Mitarbeiter (16) verwendeten für ihre Untersuchungen zwei verschiedene Substanzen:

1. ziemlich reinen Extrakt aus Corpora lutea von Schweinen,
2. synthetisch hergestelltes Progesteron.

Es gelang ihnen mit beiden Stoffen, bei der Mehrzahl ihrer Versuchstiere die Paarungsbereitschaft für die Dauer der Behandlung und noch etwa 48 Stunden darüberhinaus aufzuheben. Die wirksame Dosis des synthetisch gewonnenen Hormons lag dabei zwischen 1 und 5 mg / die. Auch die Kaninchen, die sich während der Behandlungszeit decken ließen, wiesen mit wenigen Ausnahmen bei der anschließend vorgenommenen Laparatomie keine Anzeichen einer stattgehabten Ovulation auf.

Für den Wirkungsmechanismus des Progesterons bei der Unterdrückung der Ovulation gibt es nach MAKEPEACE drei theoretische Erklärungen:

1. das Progesteron setzt die Sensibilität der Follikel herab,
2. durch die Anwesenheit des Progesterons wird die Bildung oder Ausschüttung des Luteinisierungshormons aus der Hypophyse unterdrückt,
3. das Luteinisierungshormon wird nach seinem Eintritt in den Blutkreislauf auf chemischem Wege durch das Progesteron inaktiviert.

Die experimentellen Untersuchungen zu diesen Hypothesen ergaben, daß die ovulationshemmende Wirkung des Gelbkörperhormons auf einer Blockade in der Ausschüttung von Gonadotropinen aus der Hypophyse beruhen

muß, da durch ihre Substitution auch bei Anwesenheit eines funktionellen Corpus luteums oder während der Behandlung mit Progesteron in Dosen, die normalerweise zur Unterdrückung der Ovulation ausreichen, der Follikelsprung ausgelöst werden kann. Dadurch ist die Annahme widerlegt, daß das Gelbkörperhormon die Sensibilität der Follikel herabsetzt oder das Luteinisierungshormon erst nach seinem Eintritt in den Körper inaktiviert.

Wirtschaftliche Überlegungen waren der Anlaß für die Untersuchungen, die 1948 von DUTT und CASIDA angestellt wurden.

Bei der Herdenhaltung von Nutztieren wie Rind und Schaf ist es wünschenswert, die Decktermine für alle Tiere in einem möglichst kurzen Zeitraum zusammenzufassen. Namentlich für die Durchführung der künstlichen Besamung in großen Tierbeständen ist dies eine wichtige Forderung.

DUTT und CASIDA gingen von der Überlegung aus, daß die Applikation von Corpus - luteum - Hormon den normalen Rhythmus des Sexualzyklus unterbricht. Während dieser Blockade kommt es an den Ovarien zur Rückbildung des vom letzten normalen Zyklus herstammenden Lutealgewebes, während gleichzeitig die Ovulation neuer Follikel unterdrückt wird. Bei ausreichend langer Medikation ist dadurch mit einer Zyklussynchronisation für alle behandelten Tiere zu rechnen, d.h. die nächste Brunst ist bei allen Tieren etwa zur gleichen Zeit zu erwarten.

DUTT und CASIDA führten ihre Untersuchungen an 30 Mutterschafen durch. 18 Tiere wurden 14 Tage lang täglich mit 5 mg Progesteron in subcutanen Injektionen behandelt. 12 Schafe erhielten während derselben Zeit täglich 10 mg Progesteron in gleicher Applikationsart. Es gelang durch diese Behandlung, bei den Tieren der zweiten Versuchsgruppe die Brunst vollständig zu beherrschen, d.h. keines der 12 Schafe wurde während der Behandlungszeit brünstig. Der nächste Östrus trat im Durchschnitt 3 Tage nach Absetzen der Medikation auf. Von den 18 Tieren der ersten Versuchsgruppe wurden 3 während der Behandlungszeit brünstig, ein weiteres Schaf hatte während dieser Zeit eine "stille Ovulation" ohne äußere Brunstsymptome, die bei der späteren Laparatomie festgestellt wurde. 2 Tiere wiesen an den Ovarien Cysten auf. Bei den übrigen 12 Tieren, die mit täglichen Gaben von 5 mg Progesteron behandelt

worden waren, trat die 1. Brunst nach Absetzen der Medikation im Durchschnitt nach 2 bis 3 Tagen auf. Die Autoren konnten ihre Überlegungen zur Möglichkeit einer Zyklussynchronisation also experimentell bestätigen.

SLECHTA (32) untersuchte 1954 die Wirkung kristallisierten Progesterons, das in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert war, in Abhängigkeit von Dosis und Applikationsart an der Ratte. Bei peroraler Verabfolgung der Testsubstanz konnte er keine deutliche Beeinflussung des Zyklusgeschehens nachweisen. Dagegen hatte eine einmalige parenterale Applikation eine deutliche Verzögerung der Paarungsbereitschaft bei den behandelten Ratten gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren zur Folge. Bezüglich der Wirkungsdauer bestand eine signifikante Proportionalität zur applizierten Dosis. Die Verzögerung der Paarungsbereitschaft betrug bei den mit 5, 10, 25 und 50 mg behandelten Ratten in entsprechender Reihenfolge durchschnittlich 3, 6, 12 und 18 Tage, d.h. von den mit 25 beziehungsweise 50 mg Progesteron behandelten Versuchstieren ließen sich 90 % erst 20 Tage nachdem sie mit männlichen Tieren zusammengesetzt worden waren, decken. Bei den mit 5 bzw. 10 mg behandelten Tieren betrug der entsprechende Prozentsatz 60. Dagegen paarten sich 77 % der unbehandelten Kontrolltiere innerhalb von 8 Tagen nach dem Zusammensetzen mit männlichen Ratten.

Durch kontinuierliche Wiederholung der Injektion von 2 bis 5 mg Progesteron zweimal wöchentlich konnte SLECHTA bei seinen Versuchstieren eine Ausschaltung der Paarungsbereitschaft über längere Zeit hin erzielen, die jedoch nicht unbegrenzt anhielt. Der Autor nimmt an, daß es nach einer gewissen Zeit zu einer Adaption des Ovulationsmechanismus an die Medikation kommt, die zu einer Regulation der hormonalen Lage führt und damit Ovulation und Brunst trotz fortgesetzter Behandlung mit Progesteron ermöglicht.

Nach dem Vergleich seiner Ergebnisse mit den Untersuchungen anderer Autoren kommt SLECHTA zu der Ansicht, daß die Ratte mit spontaner Ovulation sich gegenüber Progesteron gleichartig verhält wie das Kaninchen, bei dem der Follikelsprung erst nach dem Deckakt erfolgt.

ENGELHART (9) stellte 1940 fest, daß das Progesteron durch das Ferment des Pankreas inaktiviert wird. Dadurch bleibt es bei peroraler

Applikation unwirksam und kann nur parenteral Anwendung finden.

Diese Eigenschaft und die kurze Wirkungsdauer des Progesterons waren Anlaß für die Suche nach weiteren ovulationshemmenden Stoffen, die diesen Effekt auch bei peroraler Anwendung aufweisen und außerdem eine längere Depotwirkung haben sollten.

Aus diesem Grunde prüften SLECHTA, CHANG und PINCUS (22) neben dem Progesteron zwei weitere Verbindungen von verwandter chemischer Struktur, nämlich

1. das Äthinyl - Testosteron und
2. das 17 - Methyl - Progesteron

auf ihren sexualhemmenden Effekt an der Ratte.

Sie stellten fest, daß bei peroraler und parenteraler Applikation des Äthinyl - Testosterons kein Unterschied in der Wirksamkeit zu verzeichnen ist, und daß in der Größenordnung von 2 bis 50 mg keine Abhängigkeit zwischen angewandter Dosis und der daraus resultierenden Verzögerungsdauer der Paarungsbereitschaft besteht. Nach einmaliger Anwendung wurde die Paarungsbereitschaft durchschnittlich um 4 Tage hinausgeschoben.

Äthinyl - Testosteron erwies sich somit als peroral anwendbare Verbindung mit schwachem brunsthemmenden Effekt.

Das 17 - Methyl - Progesteron entsprach in seiner Wirkungsart dem Progesteron, wies aber in Dosen von 25 und 50 mg eine wesentlich längere Depotwirkung auf. Die Paarungsbereitschaft konnte durch einmalige Gabe von 25 bzw. 50 mg dieser Verbindung um 23 bzw. 35 Tage verzögert werden (gegenüber 12 bzw. 18 Tagen durch Progesteron in gleich hoher Dosierung).

ROCK und PINCUS (25) prüften 1956 die konzeptionsverhindernde Wirkung bei der Frau durch drei weitere Verbindungen, deren chemische Struktur dem Progesteron verwandt ist:

1. 17 α - Äthiny1 - 19 - Nortestosteron,
2. 17 α - Äthyl - 19 - Nortestosteron,
3. 17 α - Äthiny1 - 5 (10) - östren - 17 β - ol - 3 - on.

1956 berichteten PINCUS, CHANG, HAFEZ, ZARROW und MERRILL (22) über die Wirkung einiger 19 - Norsteroido auf das Fortpflanzungsgeschehen bei Ratte und Maus. Sie prüften

1. 17 α - Äthiny1 - 19 - Nortestosteron (I)
2. 17 α - Äthiny1 - 5 (10) - östren - 17 β - ol - 3 - on (II)
3. 17 α - Äthyl - 19 - Nortestosteron (III)
4. 17 α - Methyl - 19 - Nortestosteron (IV).

und fanden für alle 4 Verbindungen sowohl bei peroraler wie auch bei parenteraler Anwendung einen ausgeprägten ovulationshemmenden Effekt. Eine Gegenüberstellung der vier Testsubstanzen mit Progesteron veranschaulicht die quantitative Wirksamkeit bei der Ratte:

Progesteron	Minstdosis zur Unterdrückung der Ovulation in mg
	1 - 2
I	0,25
II	0,2 - 1,0
III	1,0 - 5,0
IV	0,5 - 2,0

In den Veröffentlichungen von PINCUS (21), 1958 und von PINCUS, CHANG, HAFEZ, ZARROW und MERRILL (22), 1959, wird über die Erfahrungen bei der Anwendung des Progesterons, verschiedener Progesteron - Derivate und einiger 19 - Norsteroido zur Hemmung der Ovulation bei der Frau berichtet. Die Autoren konnten nachweisen, daß sowohl Progesteron wie auch das 17 α - Methyl - Progesteron bei vaginaler Applikation hochwirksam zur Ausschaltung der Ovulation ist. Die übrigen 11 ge-

testeten Progesteron - Abkömmlinge erwiesen sich als ungeeignet zur Ovulationshemmung. Dagegen konnte die Wirkung der von ROCK und Mitarbeitern (25) an Ratte und Maus geprüften 19 - Norsterioide für die Frau bestätigt werden. Es wurde daraufhin die Vermutung geäußert, daß generelle Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf ovulationshemmende Substanzen weder zwischen Mensch und Säugetier bestehen, noch zwischen den Säugetieren mit anovulatorischem Sexualzyklus und jenen, die spontan ovulieren.

SULMANN (35) beschrieb 1961 die Wirkung des Medroxyprogesteron Acetat's auf den Sexualzyklus der Katze. Seine Untersuchungen an 20 weiblichen Tieren erstreckten sich über zwei Jahre. Nach einer einmaligen peroralen Verabfolgung von 5 mg der Testsubstanz kam es bei allen Katzen innerhalb von 24 Stunden zur Unterbrechung der Brunst. Durch Wiederholung der Medikation an 4 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen konnte eine Dauerwirkung für etwa 6 Wochen erzielt werden. Derselbe Effekt trat noch einmaliger Injektion von 25 bis 100 mg der suspendierten Substanz auf. SULMANN erklärt den Wirkungsmechanismus des Medroxyprogesteron Acetat's damit, daß es zu einer Anreicherung dieses Stoffes in den Acidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens kommt, wodurch die kontinuierliche FSH - Produktion unterbrochen wird. Damit ist die Reifung weiterer Follikel und die fortgesetzte Östrogenausscheidung, die die heftigen Brunstsymptome hervorruft, blockiert.

NIEMAND (18) weist 1962 in seinem "Praktikum der Hundeklinik" auf die Möglichkeit hin, die Läufigkeit der Hündin durch Parenterale Applikation verschiedener Progesteron - Präparate hinauszuschieben. Auch perorale Verabfolgung bestimmter Verbindungen führten bei seinen Behandlungsversuchen zum Erfolg.

MOLTZEN (17) berichtete 1963 über seine an 65 Hunden und 30 Katzen gesammelten Erfahrungen mit einem peroral wirksamen synthetischen Progesteron - Präparat, dem

6 α - Methyl - 17 - α - Acetoxyprogesteron.

Nach seinen Angaben war eine tägliche Verabfolgung von 5 mg der Substanz an Hunde und von 2,5 mg an Katzen über 6 bis 14 Tage nötig, um die Brunst der Tiere zu unterbrechen. Die Wirkung trat nach 1 bis 8 Tagen ein und hielt nach dem Absetzen der Medikation unterschiedlich

lange von 1 Tag bis zu 6 Monaten an, wobei keine Beziehung zur Dauer der vorausgegangenen Behandlung zu bestehen schien.

RÜSSE und JÖCHLE (28) haben 1963 über klinische Erfahrungen mit dem

17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron

bezüglich der Sexualzyklen von 38 Hunden und 18 Katzen berichtet. Sie stellten fest, daß eine tägliche Verabfolgung von 1 mg des Präparates pro Kilogramm Körpergewicht zur beliebig langen Verzögerung der Läufigkeit beziehungsweise der Raunze ausreicht, wenn mit der Behandlung vor Eintritt des Proöstrus begonnen wird. Für die Erzielung einer inhibiti-
tiven Wirkung, d. h. also für die Unterbrechung der bereits angelaufenen Brunst, war eine höhere Dosis nötig. In diesen Fällen trat die nächste Raunze der Katze im Durchschnitt 8 Tage nach Absetzen der Medikation auf, die nächste Läufigkeit der Hunde 10 bis 30 Tage nach Behandlungsende, während bei präventiver Anwendung des 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosterons eine Brunstverzögerung von 4 Wochen bis zu 6 Monaten über das Ende der Behandlung hinaus festzustellen war.

Diese Ergebnisse wurden an ambulant zur Sterilisation vorgestellten Patienten gewonnen. Die Zyklusphase konnte dabei lediglich aufgrund äußerlich wahrnehmbarer Symptome angesprochen werden.

Es erscheint daher wünschenswert, die Wirkung des Präparates an einer Gruppe von Katzen zu prüfen, die unter relativ konstanten Umweltsbedingungen und ständiger Beobachtung gehalten wird. Um zu einer möglichst exakten Aussage zu gelangen, ist es dabei nötig, sich zur Erstellung der Zyklusdiagnose eines Untersuchungsverfahrens zu bedienen, das auf objektiv festsetzbaren und experimentell reproduzierbaren Kriterien basiert. Subjektive Eindrücke - wie sie die äußeren Brunstsymptome weitgehend bieten - sollten in diesem Sinne nur als ergänzende Momente verwertet werden.

B. Angaben zum Zyklusgeschehen der Katze
anhand des Schrifttums

SULMANN (35) hat 1961 die Sexualzyklen der Säugetiere nach ihren unterschiedlichen Verlaufsformen in drei Gruppen eingeteilt.

Beim "Vollständigen Zyklus" von Pferd, Rind und Hund erfolgt zur Zeit der durch das Follikelstimulierende Hormon herbeigeführten maximalen Follikelreife spontan die Ausschüttung von Luteinisierungshormon. Dadurch wird die Ovulation ausgelöst und die Anbildung des Corpus luteum eingeleitet. Die Brunst ist bei diesen Tieren im Durchschnitt auf 1 - 7 Tage begrenzt. Mit der Bildung des Gelbkörpers klingt der Östrus rasch ab.

Der sogenannte "Menstruations-Zyklus" der Primaten unterscheidet sich vom vollständigen Zyklus dadurch, daß es bei der Rückbildung des Corpus luteum zu einer hormonalen Entzugsblutung kommt.

Der für Katze, Kaninchen und Frettchen charakteristische "Unvollständige Zyklus" weist den beiden anderen Formen gegenüber einen wesentlichen Unterschied auf: Zur Einleitung der Sekretion von Luteinisierungshormon ist bei diesen Tieren der Deckakt erforderlich. Bleibt er aus, so wird die Ovulation blockiert und als Folge der kontinuierlich fortgesetzten Abgabe von Sexogenen aus den reifen Follikeln treten die heftig gesteigerten äußeren Brunstsymptome auf, die unterschiedlich lange anhalten, wobei entweder ein Daueröstrus entstehen kann oder aber durch eine langsam einsetzende Atresie der Follikel eine Ruhephase erreicht wird. Im zweiten Falle werden in der Regel die Intervalle zu den nächsten Raunzen allmählich kürzer.

GREULICH (11) stellte 1934 fest, daß bei 9 von 12 raunzigen Katzen, denen keine Gelegenheit zur natürlichen Paarung gegeben war, die Ovulation durch Berührung der Cervikalgegend mit einem Glasstab ausgelöst werden konnte. Diese Manipulation, bei der die behandelten Tiere ein typisches Paarungsverhalten zu erkennen gaben, stellte also einen dem Deckakt adäquaten Reiz dar. Daraus ist zu schließen, daß die Abgabe des zur Auslösung der Ovulation erforderlichen Luteinisierungshormons auf einen nervösen Impuls hin erfolgt.

Durch Applikation von LH-Extrakten konnten WINDLE (37) 1935 und im selben Jahr FOSTER und HISAW (10) bei raunzigen Katzen, die von männlichen Partnern isoliert gehalten wurden, die Ovulation auslösen.

DAWSON (5) stellte 1941 fest, daß das Zyklusgeschehen der Katze durch eine typische Periode der sexuellen Inaktivität gekennzeichnet ist und daß die Follikelreifung bei dieser Tierart im engen Zusammenhang mit der Tageslichtmenge steht. Als normale Brunstperiode nennt er übereinstimmend mit FOSTER und HISAW (10) die Monate Februar bis Juni. Das bedeutet, daß die Brunstperiode etwa 3 - 5 Wochen nach dem kürzesten Tag des Jahres beginnt und ungefähr in der gleichen Zeitspanne vor dem längsten Tag des Jahres endet. Durch künstliche Veränderung der Tageslichtmenge gelang es dem Autor, den Ablauf des Zyklusgeschehens zeitlich zu verschieben.

Die Beobachtungen von DAWSON (5) fanden 1959 durch die Untersuchungen von SCOTT und LLOYD-JACOB (31) Bestätigung.

Die Dauer einer normalen Brunst wird von FOSTER und HISAW (10) mit 2 - 3 Tagen angegeben. Ein durch Applikation geeigneter Hormone künstlich ausgelöster Östrus dagegen soll durchschnittlich 7 Tage lang anhalten. Erfolgt während dieser Zeit keine Befruchtung, so tritt die nächste Brunst nach etwa 14 Tagen auf.

Nach SCOTT und LLOYD-JACOB (30) dauert die Raunze der Katzen, die mit Katern zusammengehalten werden, 4 - 6 Tage. Die Tiere, die von männlichen Partnern isoliert leben, bleiben dagegen 6 - 10 Tage lang brünstig. Die Autoren konnten auch feststellen, daß eine Befruchtung normalerweise erst nach wiederholten Paarungen eintritt. Übereinstimmend mit FOSTER und HISAW (10) geben sie außerdem an, daß 12 - 14 Tage nach einer sterilen Raunze der nächste Östrus der Katze zu erwarten ist.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Material und Methodik

Für die eigenen Untersuchungen zum Zyklusgeschehen der Katze und für seine experimentelle Beeinflussung standen 18 weibliche Versuchstiere im Alter von 1 1/2 bis 9 Jahren zur Verfügung, die über verschieden lange Zeiträume - mindestens jedoch 7 Monate lang - beobachtet wurden.

5 Katzen waren in der Klinik in Einzelboxen untergebracht; die übrigen Tiere lebten zu je 4, 4 und 5 in Gemeinschaftskäfigen. Die Katzen hatten keine Möglichkeit zum Kontakt mit männlichen Partnern. Sofern nicht aus Versuchsgründen spezielle Änderungen erforderlich waren, wurden alle übrigen Umweltbedingungen, wie Stallklima, Fütterung etc. für alle Tiere möglichst gleich gehalten.

Durch tägliche genaue Beobachtungen der Katzen waren deutliche Veränderungen im psychischen Verhalten, wie Fraßunlust, Lautäußerungen, sich wälzen, frühzeitig zu registrieren. Nach STOSS (34) dienen diese Symptome zusammen mit eventuellen Anschwellungen und Rötungen der äußeren Genitalien als äußerlich wahrnehmbare Anhaltspunkte für die Brunst. Eine genaue Zyklusdiagnose erfolgte durch Vaginalabstriche, die im Abstand von zwei Tagen mit einer Platinöse aus der cranio-dorsalen Region des Scheidengewölbes entnommen wurden. Zur Vermeidung der Lufttrocknung mußte das gewonnene Zellmaterial möglichst schnell auf Objektträgern ausgestrichen und in einem Gemisch aus 4 Teilen 96 %igen Alkohols und 1 Teil Glyzerins pro analysi fixiert werden. Anschließend erfolgte die Färbung der Ausstriche nach dem Originalverfahren von Papanicolaou (ZINSER (38), BOSCHANN (3)). Die Präparate wurden unter dem Mikroskop ausgewertet. Nach den Angaben von SCHMITT (29) erfolgte zunächst bei schwacher Vergrößerung eine Durchmusterung des ganzen Präparates und eine vorläufige Einstufung des Ausstrichtyps gemäß der Schmitt'schen Gradeinteilung. Anschließend wurde zur exakten Zelldifferenzierung bei etwa 50-facher Vergrößerung gearbeitet. Dabei sind folgende Zelltypen zu unterscheiden, die für die Zyklusdiagnose Bedeutung haben:

1. Basal- und Parabasalzellen
2. Intermediärzellen
3. Superficialzellen
 - a) basophile
 - b) azidophile
4. Leukozyten

Der diagnostische Wert des beschriebenen Verfahrens beruht darauf, daß das Vaginalepithel des geschlechtsreifen Säugetieres einer zyklischen Veränderung unterworfen ist, d.h. infolge der östrogenen Aktivität der heranreifenden und reifen Follikel kommt es zu einer Proliferation aller Schichten der Vaginalschleimhaut. Auf dem Höhepunkt der Follikelphase - zur Zeit der maximalen Reife des Epithels - beherrschen also Superficialzellen das Ausstrichbild. Im Verlaufe dieser Reifung werden die Kerne notisch, während die Plasmaproteine der Superficialzellen einer chemischen Metaplasie unterworfen sind, die sich dadurch ausdrückt, daß das sonst basophile Plasma azidophilen Charakter annimmt. Die polychrome Färbung nach Papanicolaou trägt diesem Umstand Rechnung und macht daher eine Differenzierung der "reifen" und "unreifen" Oberflächenzellen möglich. Kernpyknose und Azidophilie des Plasmas sind also Anzeichen desselben Kriteriums.

Zur Bestimmung des Zyklusstadiums wurde in der vorliegenden Arbeit der prozentuale Anteil an azidophilen Superficialzellen unter 300 ausgezählten Epithelzellen pro Ausstrich festgestellt. Parallel dazu wurde der Karyopyknoseindex notiert, im Gegensatz zu dem von ROTH (27) ausgearbeiteten Verfahren für sich allein jedoch nicht als Hauptmerkmal für die Follikelnormonwirkung und damit für das Zyklusstadium gewertet, da bei der Mehrzahl der untersuchten Katzen auf dem Höhepunkt der Follikelphase fast ausschließlich kernlose, azidophile Schollen das Ausstrichbild beherrschten. Dies entspricht den bei den kleinen Nagetieren beschriebenen Verhältnissen.

SCOTT und LLOYD-JACOB (30) konnten derartige Schollen bei der Katze zur Zeit der Brunst zwar regelmäßig, aber nur in geringer Anzahl feststellen. RIECK und KRATZHELLER (24) geben an, daß die Zellen des Vaginalepithels beim Hund in allen Zyklusphasen kernhaltig sind.

Auch WIED (37) beschreibt für den Menschen die Kernpyknose der Superficialzellen als Charakteristikum der maximalen Östrogeneinwirkung.

B. Voruntersuchung

Bei den meisten der in der hiesigen Klinik zur Sterilisation vorgestellten Katzen geht aus dem Vorbericht übereinstimmend hervor, daß die Tiere seit einigen Tagen vor der Einlieferung deutlich ausgeprägte Brunstsymptome erkennen ließen.

Bei der Laparatomie werden diese Angaben im allgemeinen durch den Befund an Uterus und Ovarien bestätigt; Bei der Mehrzahl der operierten Katzen sind an den Ovarien sprungreife Follikel oder frische Corpora lutea ausgebildet. Die Uterushörner der entsprechenden Tiere weisen entweder Anzeichen einer frühen Gravidität auf oder bieten durch Umfang und Konsistenz das typische Zustandsbild des Östrus. Aus diesen Beobachtungen ist zu folgern, daß sich die Mehrzahl der Katzenbesitzer erst in dem Moment zur Sterilisation ihres Tieres entschließt, wenn durch heftig ausgeprägte Brunstsymptome eine Belästigung resultiert. Unter dieser Voraussetzung kann angenommen werden, daß die zahlenmäßige Verteilung der in den einzelnen Monaten zur Sterilisation eingelieferten Katzen in etwa das Verhältnis der tatsächlich in den entsprechenden Zeitabschnitten zur Brunst kommenden Tiere widerspiegelt.

Einen genaueren Anhaltspunkt für den jahreszeitlichen Ablauf des Zyklusgeschehens bieten die zur Geburtsüberwachung oder aus geburtshilflicher Indikation in die Klinik eingewiesenen Katze. Allerdings steht für diesen Fall nur ein geringeres Zahlenmaterial zur Verfügung.

Um einen Überblick über das Brunstgeschehen in seiner Abhängigkeit von der Jahreszeit zu gewinnen, wurde anhand der Klinik-Kartei eine Aufstellung der aus gynäkologischen oder geburtshilflichen Anlässen eingelieferten Katzen aus den Jahren 1960, 1961 und 1962 gegeben:

Tabelle I: Anzahl der in den einzelnen Monaten der Jahre 1960 - 1962 in die Klinik zur Geburt oder zur Sterilisation eingelieferten Katzen.

	Sterilisation	Geburt
Januar	41	1
Februar	39	1
März	53	5
April	52	12
Mai	51	14
Juni	20	16
Juli	33	10
August	35	6
September	28	3
Oktober	31	1
November	30	2
Dezember	27	1

Wie die Abbildung I erkennen läßt, steigt die Zahl der zur Sterilisation in die Klinik eingelieferten Katzen in den Monaten Februar bis Mai an. Vergleicht man unter Berücksichtigung der 56 Tage dauernden Gravidität die Anzahl der aus geburtshilflichen Indikationen behandelten Katzen, so ist auffallend, daß hier der Verlauf der Kurve analog, aber um zwei Monate verschoben ist.

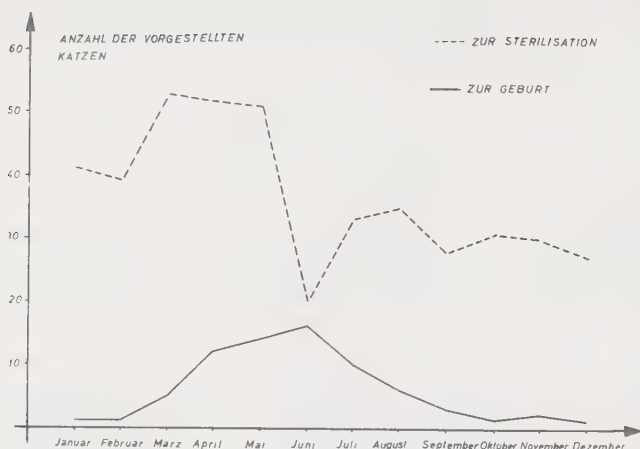


Abbildung I: Anzahl der in den einzelnen Monaten der Jahre 1960 - 1962 aus gynäkologischen oder geburts-
hilflichen Indikationen in der Klinik vorgestellten Katzen.

C. Untersuchungen zum Zyklusgeschehen der Katze

Am 1. Februar 1963 wurde mit der regelmäßigen Beobachtung von 16 Katzen bezüglich ihres Sexualgeschehens begonnen.

Die Versuchstiere wurden mindestens einmal täglich während einer etwa halbstündigen Dauer beobachtet und anschließend nach der von GREULICH (35) beschriebenen Methode durch Streicheln des Rückens und Anstoßen der Perinealgegend mit dem Finger auf Anzeichen für eine ablaufende Brunst geprüft. Gleichzeitig wurde der Zustand der äußeren Genitalien einer genauen Kontrolle unterzogen.

Fortsetzung Tabelle II:

Katze	Februar		März		April		Mai		Juni	
	ÄB	V	ÄB	V	ÄB	V	ÄB	V	ÄB	V
XI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XIII	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+
XIV	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+
XV	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
XVI	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-

Zeichenerklärung: ÄB = Äußere Brunstsymptome
 V. = Anzeichen maximaler Östroein-
 wirkung am Vaginalepithel (= Follikelphase).

Aufgrund der Beobachtungen ist eine Einteilung in drei Gruppen möglich:

- a) Die Katzen I, VII, VIII, X, XI und XII gaben während der gesamten Beobachtungsdauer weder durch äußere Symptome noch anhand der vaginalcytologischen Verhältnisse Anzeichen für eine Brunst zu erkennen. In den Vaginalabstrichen herrschten Intermediärzellen vor. Der Anteil an basophilen Superficialzellen unterlag starken Schwankungen, stieg jedoch nie über 50 % an. Vereinzelt traten acidophile Oberflächenzellen mit pyknotischen Kernen auf, die nur in ganz seltenen Fällen bis zu 30 % der Gesamtzellzahl eines Ausstriches ausmachten.

Die Darstellung 1 (ausgezogenen Linie) der Abbildung II gibt den wechselnden Anteil der acidophilen Superficialzellen innerhalb von 80 Tagen bei einer typischen Vertreterin dieser Gruppe wieder.

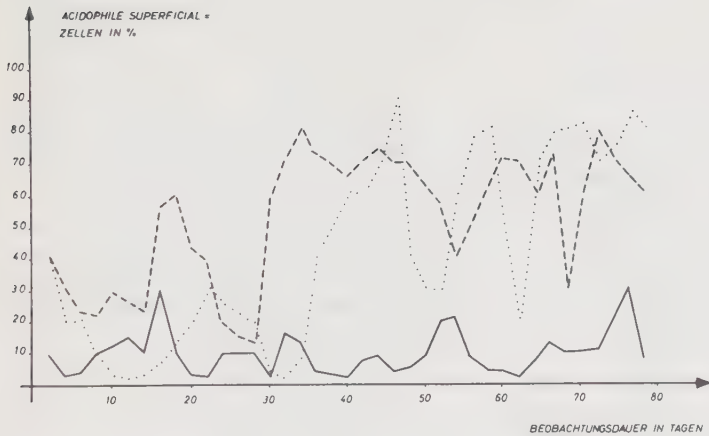


Abbildung II: Unregelmäßig verlaufender Sexualzyklus von 3 Katzen bei Käfighaltung unter ungenügenden Beleuchtungsverhältnissen.

- b) Sieben Katzen (III, V, VI, VIII, IX, XIII, XIV und VI) zeigten von Februar bis Juni keine äußeren Brunstsymptome. Von ihnen hatten jedoch zwei (III und IX) vom Beginn der Untersuchungen an - mit kurzen Unterbrechungen von 4 - 6 Tagen - ein stark proliferiertes Vaginalepithel, das auf hohe Östrogeneinwirkung schließen ließ, ausgebildet. Bei den Katzen V, VI, XIII und XIV traten dieselben Verhältnisse ab März in Erscheinung und blieben bis zum Ende dieser Untersuchungsreihe erhalten; bei der Katze XVI waren sie von Februar bis April ausgeprägt. Die Darstellungen 2 und 3 (gestrichelte und punktierte Linien) der Abbildung II zeigen die Verteilung der acidophilen Superficialzellen während einer Beobachtungsdauer von 80 Tagen bei zwei Katzen dieser Gruppe auf.

- c) Katze II gab im Februar und März im Vaginalabstrich das typische Bild des Anöstrus zu erkennen. Ab April wurde sie in regelmäßigen Abständen brünstig. Der Östrus war sowohl vaginalcytologisch als auch durch das veränderte psychische Verhalten deutlich diagnostizierbar.

Die aufeinanderfolgenden Raunzen dauerten 3, 7, 6 und 9 Tage bei Zwischen-Brunst- Intervallen von 17, 14 und 19 Tagen.

Bei den Katzen IV und XV war die erste Raunze während der Beobachtungszeit sowohl vaginalcytologisch als auch anhand äußerer Brunstsymptome im Juni festzustellen. Sie dauerte 4 bzw. 7 Tage.

D. Untersuchungen an kastrierten Katzen

Die unter C / b beschriebenen Versuchstiere III, V, VI und IX wurden Mitte Juni ovariectomiert. Der gleichen Operation wurden zwei Katzen unterzogen, die während der 4- bzw. 6-wöchigen vorausgegangenen Beobachtungszeit vaginalcytologisch das Zustandsbild des Anöstrus boten.

Die folgende Tabelle beschreibt den Zustand der Ovarien zur Zeit der Kastration:

Tabelle III: Zustand der Ovarien von 6 Katzen zur Zeit der Kastration

Katze	linkes Ovar	rechtes Ovar
III	2 ca. erbsengroße Cysten	1 Cyste, fast haselnußgroß
V	3 Cysten von Linsen- bis Erbsengröße	Primär- und Sekundärfollikel
VI	1 Cyste von Kirsch- kerngröße	2 Cysten von Erbsengröße
IX	3 Cysten von Linsengröße	1 Cyste von Haselnuß-, 1 von Linsengröße
XVII	Primär- und Secundärfollikel	Primär- und Secundärfollikel
XVIII	Primär- und Secundärfollikel	Primär- und Secundärfollikel

Bei allen 4 Katzen, die vorher mehrere Monate lang ein hochproliferiertes Vaginalepithel ausgebildet hatten, waren an den Ovarien dünnwandige Cysten von unterschiedlicher Größe mit wässrigem Inhalt ausgebildet.

Die Ovarien der Katzen XVII und XVIII zeigten außer zahlreichen Primär- und Secundärfollikeln keine Funktionsgebilde.

Im Anschluß an die Operation wurde von den Versuchstieren fünf Tage lang kein Vaginalabstrich entnommen.

Am 6. Tag p.o. waren bei den Katzen III, V, VI und IX noch durchschnittlich 20 % acidophile Superficialzellen im Vaginalabstrich vorhanden. Die Anzeichen für eine Proliferation des Vaginalepithels nahmen bei diesen vier Tieren relativ gleichmäßig schnell ab. Am 14. Tag p.o. waren nur noch Zellen der tieferen Schichten im Vaginalabstrich nach-

zuweisen, und zwar durchschnittlich 20 % Intermediärzellen und 80 % Basal- und Parabasalzellen (s. Abbildung III).

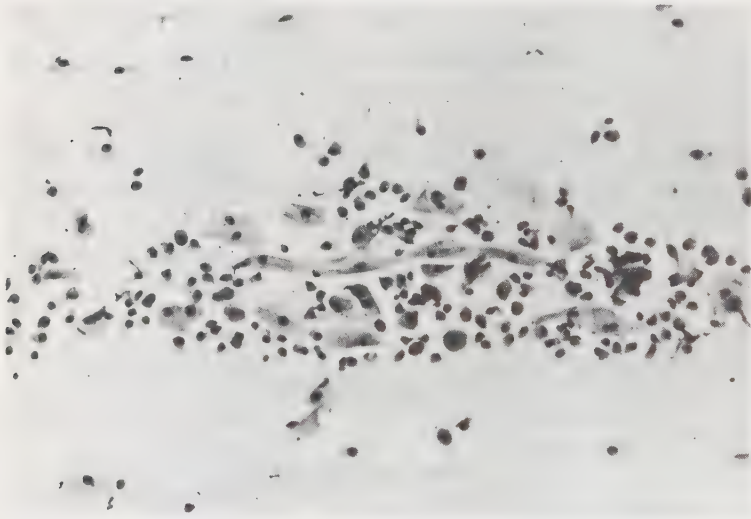


Abbildung III: Atrophie des Vaginalepithels einer kastrier-
ten Katze: Basal- und Parabasalzellen, ver-
einzelt Intermediärzellen.
Vergrößerung: etwa 50-fach.

E. Proliferation des Vaginalepithels kastrierter Katzen
durch Applikation eines Östrogenpräparates

1. Nach 14-tägigem Bestehen der durch Kastration erzielten Atrophie des Vaginalepithels wurde bei allen 6 Katzen dieser Versuchsgruppe mit der intramuskulären Injektion eines Östrogenpräparates begonnen.

Es fand ein Östradiolbenzoat in öliger Lösung Anwendung, das in 1 ml 1 mg der wirksamen Substanz enthielt. Die Applikation erfolgte in Dosen von 0,02 ml / kg Körpergewicht, täglich, 6 Tage lang.

- a) Bei 5 behandelten Tieren war am 4. Behandlungstag eine geringgradige Zunahme der acidophilen Superficialzellen zu verzeichnen. Am 6. Tag der Behandlung erreichte dieser Zelltyp einen Anteil von 50 - 70 %, um in zwei weiteren Untersuchungstagen nochmals um ca. 30 % auf 89 - 96 % anzusteigen. Dieser Proliferationsstatus blieb bis zum 10. Beobachtungstag ausgebildet; dann erfolgte eine rasche Rückbildung, die bis zum 8. Tag nach Absetzen der Medikation zum Ausgangsstadium der Atrophie zurückführte.
- b) Bei einem Versuchstier traten die ersten deutlichen Anzeichen für eine Proliferation des Vaginalepithels erst am 6. Behandlungstag auf. Der höchste Anteil an acidophilen Oberflächenzellen war am 10. - 12. Beobachtungstag mit 94 - 98 % gegeben. Die Rückbildung erfolgte bis zum 12. Tag nach Behandlungsende.

2. Nach der Rückkehr des Vaginalepithels zur Atrophie wurde bei allen 6 Katzen dieser Versuchsgruppe eine Behandlungspause von 18 - 20 Tagen eingeschoben. Während dieser Zeit wurde durch im 2-tägigen Abstand gewonnene Abstriche die konstante Atrophie der Vaginalschleimhaut überprüft.

Anschließend erfolgte erneut die Anwendung des Östrogenpräparates in der vorher beschriebenen Dosierung und Applikationsart, jedoch über eine Dauer von 18 Tagen.

Eine deutliche Zunahme der acidophilen Oberflächenzellen war in diesem Fall bei allen behandelten Tieren zwischen dem 4. und 6. Behandlungstag nachzuweisen. Zwischen dem 8. und 10. Behandlungstag war bei 5 Versuchstieren der maximale Anteil von Superficialzellen mit 88 - 98 % erreicht. Er blieb bis etwa 4 Tage über das Behandlungsende hinaus bestehen, um dann rasch wieder abzufallen.

Die Katze, deren Proliferationsgeschwindigkeit bereits im ersten Versuch gegenüber der der übrigen Versuchstiere dieser Gruppe leicht verzögert war, zeigte in dieser zweiten Behandlungsserie eine noch wesentlich ausgeprägtere Verzögerung bei der Proliferation des Vaginalepithels. Die Vaginalschleimhaut erreichte bei diesem Tier erst am 6. Tag nach Behandlungsende ihre maximale Aufbauhöhe. Nach Absetzen der Medikation fiel diese dementsprechend auch etwas später als bei den anderen 5 Tieren dieser Versuchsgruppe wieder ab und erreicht das Stadium der Atrophie am 20. Tag nach Behandlungsende. Dieser Zustand war bei den übrigen 6 Tieren dieser Gruppe 8 - 14 Tage nach Absetzen der Medikation zu registrieren.

Abbildung IV zeigt den Verlauf der Veränderungen -- gemessen an der Zunahme der acidophilen Superficialzellen -- bei drei kastrierten Katzen nach Applikation eines Östrogenpräparates:

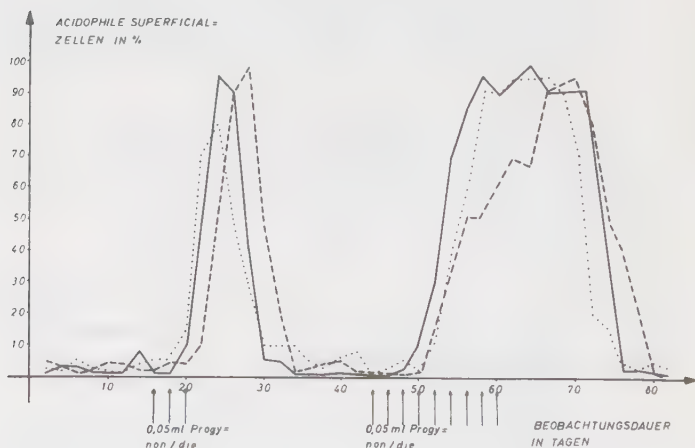


Abbildung IV: Nachweis der proliferierenden Wirkung eines Östrogenpräparates auf das Vaginalepithel von drei kastrierten Katzen anhand der Zunahme der acidophilen Oberflächenzellen.

Die Abbildungen V und VI geben das Stadium der maximalen Proliferation des Vaginalepithels wieder, das durch tägliche Applikation von 0,02 ml des Östradiolbenzoates pro Kilogramm Körpergewicht zu erreichen war. Dieses Stadium war bei 4 Katzen als reines Schollenstadium (Abbildung V) ausgebildet, während die acidophilen Oberflächenzellen im Vaginalabstrich der anderen beiden Katzen fast ausschließlich pyknotische Kerne enthielten (Abbildung VI):

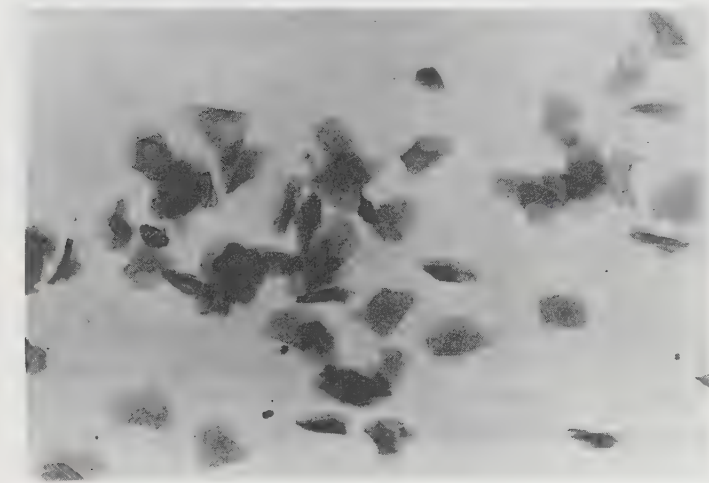


Abbildung V: Reines Schollenstadium des Vaginalepithels
(= Follikelphase) aufgrund hoher Östrogeneinwirkung.
Vergrößerung: etwa 50-fach.

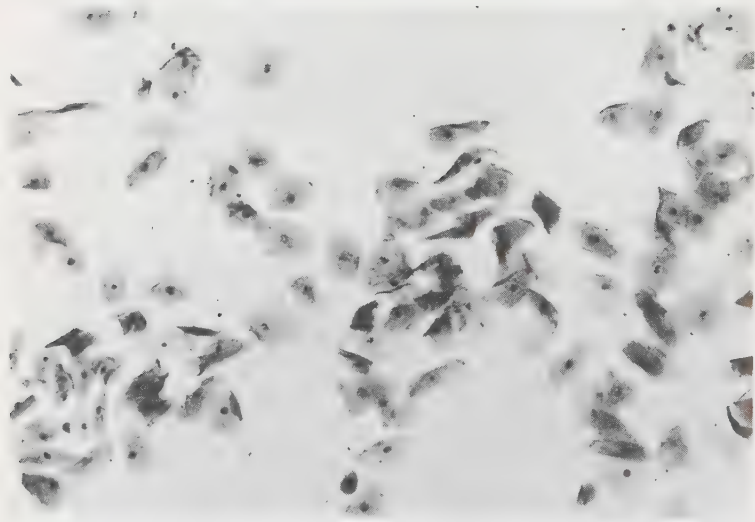


Abbildung VI: Follikelphase des Vaginalepithels; fast ausschließlich acidophile Superficialzellen mit pyknotischen Kernen. Etwa 3 % "Schollen".
Vergrößerung: etwa 50-fach.

F. Prüfung der Wirkung des 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosterons
am Vaginalepithel der kastrierten Katze

Die Testsubstanz stand in Tablettenform zur peroralen Anwendung zur Verfügung. 1 Tablette enthielt 1 mg des wirksamen Stoffes.

1. An 6 kastrierten Katzen, deren Vaginalepithel vorher -- regelmäßig im 2-tägigen Abstand überprüft -- eine konstante Atrophie gezeigt hatte, wurden 10 Tage lang täglich 1/2 Tablette des zu prüfenden Medikamentes verabfolgt.

Am 6. Behandlungstag zeigte sich bei 4 der behandelten Tiere eine leichte Proliferation des Vaginalepithels, die sich dadurch ausdrückte, daß der Anteil der Intermediärzellen im Vaginalabstrich von 20 - 25 % auf 53 - 67 % anstieg. Basophile Superficialzellen traten vereinzelt auf. Dieser Zustand blieb bei allen 4 Katzen 5 - 7 Tage über das Behandlungsende hinaus erhalten.

Bei 2 Versuchstieren war auf die Applikation von 1/2 mg der Testsubstanz täglich keine Reaktion des Vaginalepithels festzustellen.

2. Nach der Rückkehr des Vaginalepithels der ersten 4 Katzen zur Atrophie wurde die Dosis des applizierten Medikamentes auf 1 mg/die für alle 6 Versuchstiere erhöht. Die Testsubstanz wurde wiederum 10 Tage lang verabfolgt. Die Reaktion des Vaginalepithels war daraufhin bei allen behandelten Tieren ausgeprägt. Sie ließ sich am 4. Behandlungstag deutlich nachweisen und hielt nach Absetzen der Medikation noch 4 - 9 Tage lang an. Die Intermediärzellen erreichten hierbei einen Anteil von 51 - 73 %.

Die Abbildung VII zeigt die durch das Testpräparat

17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron

erzielte Proliferation am Vaginalepithel der Katze. Das Bild entspricht dem Abstrichtyp zur Zeit des Anöstrus bei unbehandelten Tieren.

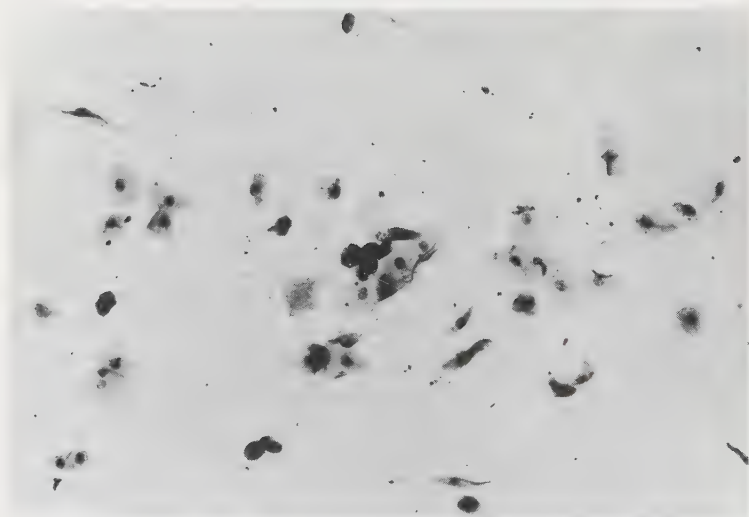


Abbildung VII: Leichte Proliferation des Vaginalepithels kastrierter Katzen durch Einwirkung von 17 α -Äthinyl - 19 - Nortestosteron. Entspricht dem Bild im Anöstrus unbehandelter Tiere.
Vergrößerung: etwa 50-fach.

G. Auswirkungen am Vaginalepithel der kastrierten Katze
bei gleichzeitiger Verabfolgung eines Östrogenpräparates
und von 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron

Die innerhalb von 7 Tagen durch tägliche Verabfolgung von 0,02 mg/kg Körpergewicht des Östrogenpräparates bis zum reinen acidophilen Superficialzellstadium proliferierte Vaginalschleimhaut von 5 kastrierten Katzen konnte durch tägliche Behandlung mit

1 mg 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron

innerhalb von 4 Tagen (bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Östrogenapplikation) bis zum Intermediärzellstadium abgebaut werden.

Bei der 6. Katze, die in gleicher Weise behandelt wurde, blieb dieser Effekt aus. Die durch Östrogengaben künstlich provozierte Follikelphase des Vaginalepithels konnte bei diesem Tier durch Applikation des 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosterons auch bei einer Dosierung von 2 mg/ die nicht abgebaut werden.

H. Beeinflussung des Zyklusgeschehens der Katze durch Steigerung der Tageslichtmenge

12 Katzen, die unter den in den Kapiteln III/ A und C beschriebenen Verhältnissen gehalten wurden, gaben von Februar bis Juli keine Anzeichen einer Brunst zu erkennen oder zeigten so wenig deutlich ausgeprägte Symptome, daß eine exakte Diagnose nicht möglich war.

Vom 1. September an wurde der Stall, in dem die Tiere untergebracht waren, täglich 15 Stunden lang durch eine Leuchtstoffröhre mit einer Stromleistung von 60 Watt beleuchtet.

Nach einer Latenzzeit von 29 Tagen waren bei einer Katze die ersten Anzeichen einer Proliferation des Vaginalepithels zu erkennen, die sich innerhalb von 9 weiteren Tagen -- also nach insgesamt 38 Tagen der künstlich verlängerten Tageslichtmenge -- zur vollen Follikelphase ausbildeten. In dieser Form blieben sie anschließend für die Dauer von 5 Tagen bestehen. Diese Merkmale des Östrus waren vom 37. Tag des vermehrten Lichtangebotes an von ausgeprägten äußeren Brunstsymptomen begleitet, die sich in Lautäußerungen, Unruhe und Einnehmen der Paarungshaltung (GREULICH (35)) nach Berührung der Perinealgegend zu erkennen gaben.

Die folgende Übersicht zeigt die Reaktionen der 12 Tiere dieser Versuchsgruppe nach künstlicher Verlängerung der Tageslichtmenge:

Tabelle IV: Sexualverhalten von 12 Katzen nach 15-stündiger täglicher Beleuchtung.

Katze	1. Brunst in Tagen nach Behandlungs- beginn		Dauer	Dauer des Zwischen- brunstiner- valles	Dauer der folgenden Brunst
	ÄB	V			
1	37	38	5	14	6
2	--	--	--	--	--
3	--	--	--	--	--
4	41	39	3	28	7
5	43	42	8	22	12
6	--	41	7	16	4
7	67	64	5	37	11
8	42	42	12	14	14
9	55	53	11	37	14
10	--	--	--	--	--
11	47	43	7	16	6
12	--	47	9	13	11

Zeichenerklärung: ÄB = äußerlich wahrnehmbare Brunstsymptome,
V = vaginalcytologisch festgestellte Follikelphase.

Die Dauer der Brunst wurde -- wenn zwischen dem Auftreten der äußeren Brunstsymptome und dem der entsprechenden Merkmale des Vaginalabstriches zeitliche Differenzen bestanden -- nach der Ausbildung der maximalen Reife des Vaginalepithels festgesetzt.

Abbildung VIII gibt einen Überblick über den wechselnden Anteil von Superficialzellen im Vaginalabstrich während 1 1/2 normal verlaufender Zyklusperioden bei der Katze.

In der Abbildung IX wird der Zyklusverlauf der Katzen 5, 8 und 9 der vorstehenden Tabelle IV vom 29. Tag der künstlich verlängerten Tagesmenge dargestellt.

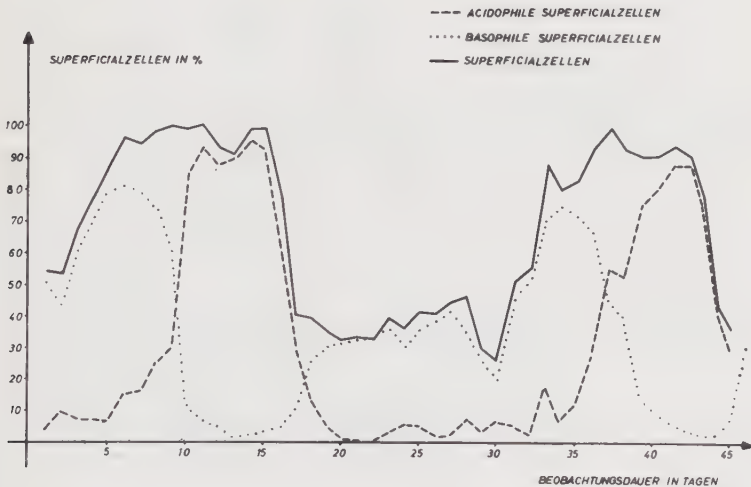


Abbildung VIII: Verteilung der verschiedenen Superficialzelltypen im Vaginalabstrich der Katze während 1 1/2 aufeinanderfolgender regelmäßiger Zyklusperioden.

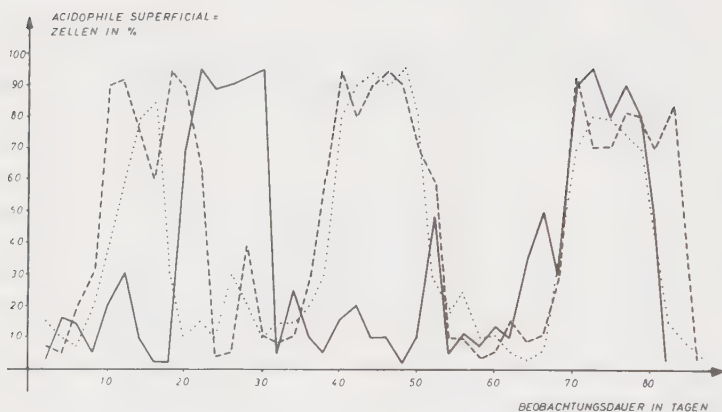


Abbildung IX: Regelmäßig ablaufender Sexualzyklus von drei Katzen, die täglich 15 Stunden lang bei künstlicher Beleuchtung gehalten wurden.

J. Beeinflussung des Sexualgeschehens der Katze durch

17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron

Allen 9 Katzen, die durch künstlich verlängerte Tageslichtmenge raunzig geworden waren, wurde unter Aufrechterhaltung der in Kapitel III/H beschriebenen Umweltbedingungen vor dem Beginn weiterer experimenteller Zyklusbeeinflussungen Zeit zum Durchlaufen einer weiteren Raunze gegeben.

Da eine Katze erst sehr spät (nach 67 Tagen) mit der ersten Brunst begann und dann nochmals 37 Tage bis zum Eintritt der nächsten Raunze verstreichen ließ, wurde sie von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen.

Die übrigen 8 Versuchstiere wurden in 3 Gruppen eingeteilt:

- a) 2 Katzen blieben ohne zusätzliche Behandlung,
- b) 3 Katzen erhielten täglich 1/2 mg
17 α - Äthiny1 - 19 - Nortestosteron,
beginnend mit dem 3. Tag nach Abklingen der Symptome
der 2. Raunze,
- c) 3 Katzen erhielten 1/2 mg
17 α - Äthiny1 - 19 - Nortestosteron
täglich, beginnend mit dem 1. Tag der 3. Raunze,
d.h. zu dem Zeitpunkt, zu dem das Vaginalepithel seine
maximale Proliferation erreicht hatte.

Die folgende Übersicht stellt die Versuchsanordnung dar und gibt einen Überblick über die Wirkung des Präparates in der angegebenen Dosierung bei den 8 Katzen dieser Versuchsgruppe. In der zweiten Behandlungsreihe wurde lediglich die Versuchsanordnung für die Gruppen b) und c) getauscht.

Zur Kennzeichnung der Tiere wurden die in der Tabelle IV des Kapitels III/H gewählten Numerierungen beibehalten.

Tabelle V: Beeinflussung des Zyklusgeschehens der Katze durch Behandlung mit
17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron

Gruppe	Katze	1. Behandlung	3. Raunze ----- Beginn n. Tg. Dauer Tg.	Wirkung der Medikation	2. Behandlung	4. Raunze ----- Beginn n. Tg. Dauer Tg.	Wirkung der Medikation
a	1	-----	17 7	-----	-----	15 7	-----
a	4	-----	22 5	-----	-----	-----	-----
b	5	0,5 mg/ die des Präparates, 40 Tage lang, beginnend mit 3. Tag nach 2. Raunze	13 10	Blockade der Brunst für die Dauer der Behand- lung	0,5 mg/ die des Präparates, beginnend mit Aufreten der 4. Raunze	14 8	keine
b	6		17 6			15 2	?
b	8		14 8			17 6	keine
c	9	0,05mg / die des Präparates, beginnend mit 3. Raunze	20 8	keine	0,5 mg / die 20 Tage lang, beginnend mit 3. Tag nach 3. Raunze	21 5	Blockade
c	11		14 7	keine		13. Tg. 7	keine
c	12		17 3	keine		d. Behandl. 17 8	Blockade

Die beiden unbehandelten Kontrolltiere hatten nach einem Zeitraum, der etwa dem Intervall zwischen der 1. und 2. Brunst entsprach, einen 3. deutlich ausgeprägten Österus. Bei einem Kontrolltier konnte auch noch eine 4. Raunze beobachtet werden, während das 2. Kontrolltier während der Beobachtungszeit keine 4. Brunst erkennen ließ.

In zwei Behandlungsreihen wurden je 6 Katzen mit einer täglichen Dosis von 0,5 mg

17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron

behandelt, und zwar

- 1) beginnend mit dem 3. Tag nach Abklingen der Symptome der vorangegangenen Brunst,
- 2) beginnend am 1. Tag der zu beeinflussenden Raunze.

Ergebnisse:

In 5 von 6 untersuchten Fällen trat eine deutliche Verzögerung der Brunst auf, wenn mit der Behandlung unmittelbar nach Abklingen des vorangegangenen Östrus begonnen wurde. Nach dem Absetzen der Medikation trat die nächste Raunze bei diesen Katzen im Durchschnitt nach 16 Tagen bei einer Schwankungsbreite von 13 bis 21 Tagen auf und dauerte 7 (5 bis 10) Tage.

Wurde mit der Behandlung erst zu dem Zeitpunkt begonnen, zu dem das Vaginalepithel bereits unter der Einwirkung der Östrogene aus den schon angebildeten Follikeln maximal proliferiert war, so konnte nur in einem von sechs untersuchten Fällen eine undeutliche Wirkung erzielt werden, und zwar war die Raunze in diesem Fall auf eine Dauer von 2 Tagen verkürzt, gegenüber einer Dauer von durchschnittlich 7, 4 und 6 Tagen bei den vorangegangenen drei Raunzen. In den anderen 5 Fällen entsprach der Östrus in seiner Dauer und Intensität durchaus den Zustandsbildern bei den vorher beobachteten Raunzen.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Dosis der verabfolgten Substanz gesteigert. Die Applikation erfolgte am 1. Tag der Brunst, die blockiert werden sollte. Diese Untersuchungen wurden an 6 Katzen durchgeführt,

die vorher mindestens eine deutliche Raunze zu erkennen gegeben hatten. Die folgende Tabelle gibt das Ergebnis dieser Versuchsreihe wieder.

Tabelle VI/a: Beeinflussung des Zyklusgeschehens der Katze durch tägliche Behandlung mit 1 mg 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron

Katze	Dauer der vorangegangenen Brunst	Behandlung	Dauer der beeinflussten Brunst
1	14 Tage	1 mg Testsubstanz / die	10 Tage
2	5 Tage	"	5 Tage
3	9 Tage	"	7 Tage
4	7 Tage	"	8 Tage
5	7 Tage	"	4 Tage
6	11 Tage	"	14 Tage

Bei allen behandelten Tieren, die täglich 1 mg des Präparates erhielten, war nur eine geringe Änderung der Östrus - Dauer gegenüber der vorangegangenen Brunst zu verzeichnen, die sich in zwei Fällen in einer Verlängerung und bei drei Katzen in einer Verkürzung darstellte, während die Brunst der 6. behandelten Katze genauso lange dauerte wie beim vorangegangenen Zyklus.

Tabelle VI/b: Beeinflussung des Zyklusgeschehens der Katze durch tägliche Verabfolgung von 2 mg 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron

Katze	Dauer der vorangegangenen Brunst	Behandlung	Dauer der beeinflussten Brunst
1	10 Tage	2 mg Testsubstanz täglich	6 Tage
2	5 Tage	"	4 Tage
3	7 Tage	"	3 Tage
4	8 Tage	"	8 Tage
5	4 Tage	-----	keine neue Brunst aufgetreten
6	13 Tage	2 mg Testsubstanz täglich	5 Tage

Im Durchschnitt betrug die Dauer der vorangegangenen Raunze 8 bis 9 Tage, die der beeinflussten Brunst 7 bis 8 Tage.

Durch die tägliche Applikation von 2 mg der Testsubstanz konnte dagegen bei 5 Katzen eine deutliche Verkürzung des bereits angelaufenen Östrus erzielt werden.

Während diese Tiere vor der Behandlung eine durchschnittliche Brunst - Dauer von 6 bis 7 Tagen zeigten, konnte dieser Zeitraum durch tägliche Applikation von 2 mg 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron auf 3 bis 4 Tage verkürzt werden.

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

In jüngster Zeit hat SULMANN (35) darauf hingewiesen, daß die Katze seit Spallanzani's Zeiten als Versuchstier relativ intensiv genutzt worden ist, um zur Klärung unterschiedlichster Fragen zu dienen; trotzdem wisse man über das Sexualgeschehen dieser Tierart noch sehr wenig. Die Katze ist wohl auch heute noch als nicht vollständig domestiziertes Haustier anzusehen, das sich der Beobachtung durch den Menschen weitgehend entzieht oder -- in strenger Gefangenschaft gehalten -- zu so manigfaltigen Störungen neigt, daß exakte Schlüsse zum physiologischen Verhalten der Tiere daraus nicht zu ziehen sind.

Da dieser Umstand bei den Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit sehr deutlich empfunden wurde, entstand der Wunsch, über das ursprüngliche Ziel der Arbeit -- das in der Prüfung eines Verfahrens zur Brunstausschaltung bei der Katze bestand -- hinaus möglichst viele Kriterien zu erfassen, die dem Wissen über das Sexualgeschehen dieser Tierart dienen könnten.

Übereinstimmend mit DAWSON (35) und FORSTER und HISAW (10) kann aufgrund der eigenen Untersuchungen gesagt werden, daß das Zyklusgeschehen der Katze eine Abhängigkeit von der Jahreszeit erkennen läßt.

Die genannten Autoren konnten feststellen, daß die Hauptbrunstperiode der Katzen -- d.h. der Zeitraum, in dem die Tiere, sofern keine Befruchtung statthat, in Abständen von 2 - 3 Wochen mehrmals hintereinander raunzig werden -- in den Monaten Februar bis Juni liegt. Nach den eigenen Untersuchungen werden im hiesigen Raum die Katzen in der Regel von Februar bis Mai raunzig. Bereits im Juni kann nur noch selten ein Östrus festgestellt werden. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist die im Gegensatz zu anderen Angaben beobachtete kürzere Brunstperiode auf Umwelteinflüsse zurückzuführen, da die entsprechenden Untersuchungen in verschiedenen geographischen Breiten durchgeführt wurden.

SCOTT und LLOYD-JACOB (31) konnten nachweisen, daß als wesentlicher Faktor für die Stimulierung der Follikelreifung und damit für die Auslösung des Östrus eine bestimmte Tageslichtmenge nötig ist. Es kann also angenommen werden, daß die jahreszeitliche Verschiebung der Tageslänge, die sich aus der unterschiedlichen geographischen Breite des Untersuchungs-ortes ergibt, eine entsprechende Verschiebung für Beginn und Beendigung der Brunstperiode zur Folge hat.

In den eigenen Untersuchungen zum Zyklusgeschehen der Katze konnte an 16 weiblichen Tieren beobachtet werden, daß ungünstige Lichtverhältnisse im Versuchsstall die Brunstperiode wesentlich beeinflussen. 6 dieser Katzen zeigten in der Zeit von Februar bis Juni weder klinische Symptome einer Raunze, noch die typischen Veränderungen am Vaginalepithel. 7 weitere Tiere ließen lediglich aufgrund des vaginalcytologischen Befundes auf ein gewisses Zyklusgeschehen schließen. Jedoch waren hier keine sonst üblichen Raunz-Intervalle feststellbar, vielmehr entstand anhand der Vaginalabstriche der Eindruck, daß bei diesen Tieren eine "stille Dauerraunze" vorlag: Die Vaginalschleimhaut befand sich mehrere Monate lang kontinuierlich im Zustand der maximalen Proliferation.

Nur drei Katzen zeigten unter den beschriebenen Umweltverhältnissen klinisch und vaginalcytologisch deutlich mehrere hintereinander ablaufende Raunzen.

Da gemäß den geschilderten Umweltsbedingungen keine normalen Zyklusverhältnisse bei den Versuchstieren vorlagen, wurde zunächst versucht, nach Kastration von 6 Katzen durch Östrogengaben künstlich eine Follikelphase des Vaginalepithels aufzubauen. Dies war bei allen 6 Tieren durch tägliche Gaben von 0,02 mg pro Kilogramm Körpergewicht in wenigen Tagen möglich.

In einer anderen Versuchsanordnung konnte durch 15-stündige tägliche Beleuchtung der Versuchsstallung bei 9 von 12 Katzen ein über längere Zeit hin regelmäßig ablaufender Sexualzyklus erreicht werden. Dabei trat die erste Raunze der Tiere nach einer unterschiedlich langen Adaptionszeit von 37 bis 67 Tagen auf. Alle Tiere wurden nach einem Intervall von 13 bis 37 Tagen zum zweitenmal raunzig.

Die durchschnittliche Dauer eines Östrus wurde mit 8 bis 9 Tagen ermittelt bei einer Schwankungsbreite von 3 bis 14 Tagen.

Die Zeit des Anöstrus zwischen der 1. und der 2. Brunst betrug im Durchschnitt 20 Tage.

Als entsprechende Daten geben FORSTER und HISAW (10) für die Dauer einer normalen Brunst bei der Katze 2 - 3 Tage an, und für die Dauer einer durch Applikation des den Follikelsprung auslösenden Luteinisierungshormons erzeugten Raunze 7 Tage. SCOTT und LLOYD-JACOB (30) beobachteten bei ihren Versuchstieren normalerweise eine Brunst von 4 - 6 Tagen, wenn die Katzen Möglichkeit zum Kontakt mit männlichen Partnern hatten, und eine Östrus - Dauer von 6 bis 10 Tagen, wenn sie isoliert gehalten wurden. Für das Zwischenbrunstintervall nennen die zitierten Autoren einheitlich einen Zeitraum von 12 - 14 Tagen.

Die Möglichkeit einer Brunsthemmung wurde durch Gaben von 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron an 18 Tieren geprüft.

- 1) Zunächst sollte festgestellt werden, ob diese Substanz, allein gegeben, eine spezifische Veränderung am Vaginalepithel der Katze verursacht. Zu diesem Zweck bekamen 6 kastrierte Katzen täglich 0,5 mg des Präparates. In dieser Dosierung bewirkte die Substanz bei 4 der 6 Versuchstiere einen geringgradigen Aufbau des Vaginalepithels, der sich in einer Zunahme der Intermediärzellen um 30 - 40 % und im vereinzelteten Auftreten von unverhornten Oberflächenzellen zu erkennen gab. 2 Katzen zeigten auf diese Behandlung hin keine Reaktion. Bei einer Erhöhung der täglichen Dosis auf 1 mg trat bei allen 6 Tieren eine deutliche Proliferation der Vaginalschleimhaut bis zum Intermediärzellstadium auf, das dem Bild im Anöstrus der unkastrierten Katze entspricht.
- 2) In der zweiten Versuchsserie sollte überprüft werden, ob eine durch Östrogengaben imitierte Follikelphase des Vaginalepithels am kastrierten Tier durch gleichzeitige Verabfolgung des 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosterons gehemmt werden kann.

Dieser Effekt trat bei Applikation von 1 mg/die des Präparates ein. Im Gegensatz zur reinen acidophilen Superficialzellschicht, die durch

Östrogengaben allein erreicht wurde, erfolgte bei der kombinierten Behandlung nur ein Aufbau bis zur Intermediärzellschicht.

3. Bei 6 Katzen, die nach 15-stündiger täglicher Beleuchtung in regelmäßiger Folge zwei vollständige Sexualzyklen zu erkennen gegeben hatten, wurde das 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron in verschiedener Dosierung nach Abklingen einer Raunze und während einer Brunst auf seine zyklushemmenden Eigenschaften geprüft.

Wenn mit der Medikation unmittelbar nach dem Ende der vorangegangenen Raunze begonnen wurde, so war bereits durch die tägliche Verabfolgung von 0,5 mg des Präparates eine Unterdrückung der Brunst von beliebig langer Dauer zu erreichen. Nach Absetzen der Medikation konnte bei den weiterhin täglich 15 Stunden lang beleuchteten Tieren innerhalb von 14 - 21 Tagen eine neue Raunze beobachtet werden.

Zur Unterdrückung eines bereits angelaufenen Östrus mußte das 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron in wesentlich höherer Dosierung Anwendung finden. Erst bei einer täglichen Verabfolgung von 2 mg des Präparates war bei 5 Katzen eine Verkürzung der Raunze um durchschnittlich 3 Tage möglich. Die nächste Brunst wurde nach dem Absetzen der Medikation nach einem Zeitraum beobachtet, der einem physiologischen Zwischenbrunstintervall entsprach.

RÜSSE und JÖCHLE (28) konnten mit 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht und Tag des Präparates eine beliebig lange Hemmung der Brunst erreichen. Nach Absetzen der Medikation beobachteten sie den Eintritt der nächsten Raunze nach 4 Wochen bis 6 Monaten. Demgegenüber trat bei den eigenen Untersuchungen der nächste Östrus nach Behandlungsende nach einem relativ einheitlichen Intervall von 14 - 21 Tagen auf. Da die vorliegenden Ergebnisse unter ziemlich konstanten Umweltbedingungen und bei Lichtverhältnissen erzielt wurden, die für die Stimulation der Follikelreifung und damit für die Auslösung der Raunze als besonders günstig anzusehen sind, ist anzunehmen, daß die Abweichungen gegenüber den Beobachtungen der zitierten Autoren durch andere Versuchsbedingungen zu erklären sind. Die genannten Autoren testeten das Präparat an Katzen, die zu verschiedenen Jahreszeiten ambulant zur temporären

Sterilisierung vorgestellt wurden. Da die Tiere außerdem -- den jeweiligen Wünschen der Besitzer entsprechend -- über unterschiedlich lange Zeiträume behandelt wurden, ist es denkbar, daß das Behandlungsende bei einem Teil der Tiere in eine Jahreszeit fiel, in der normalerweise nur selten ein Östrus zu beobachten ist, so daß bis zur nächsten Raunze nach Absetzen der Medikation mehrere Wochen oder Monate vergingen, bis zum erneuten Beginn optimaler Lichtverhältnisse.

Nach den dargelegten Untersuchungsergebnissen ist bei der Katze eine Brunsthemmung mittels des 17 α - Äthynyl - 19 - Nortestosterons grundsätzlich möglich. Für den Eintritt der Wirkung scheint die Zyklusphase, in der mit der Medikation begonnen wird, eine wesentliche Rolle zu spielen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Das Zyklusgeschehen der Hauskatze weist enge Beziehungen zu den jahreszeitlich bedingten Schwankungen in der Tageslichtmenge auf.

Bei Katzen, die in Gefangenschaft, isoliert von männlichen Partnern und bei unphysiologischen Lichtverhältnissen gehalten werden, ist eine Störung des Zyklusgeschehens die Regel. Die Art der Beeinträchtigung ist unterschiedlich: Bei vielen Tieren kann eine "stille Dauerraunze" festgestellt werden, d.h. der Vaginalabstrich zeigt die deutlichen Anzeichen hoher Östrogeneinwirkungen auf, wobei keine äußerlich wahrnehmbaren Brunstsymptome zu registrieren sind. Bei anderen Tieren fehlen dagegen alle Anhaltspunkte für eine durch Östrogenproduktion bedingte sexuelle Stimulierung.

Als markantes Merkmal der Brunst ist die Ausbildung des reinen Schollenstadiums am Vaginalepithel anzusehen, das bei der Mehrzahl der Katzen festgestellt werden kann.

Nach der Kastration gelangt das Vaginalepithel der Katze innerhalb von 14 Tagen zur Atrophie.

Die Proliferation des atrophischen Vaginalepithels gelingt durch Applikation eines Östrogenpräparates bis zur verhornten Oberflächenschicht.

Bei der Anwendung des 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosterons an der kastrierten Katze erfolgt der Aufbau der Vaginalschleimhaut bis zur Intermediär- und unverhornten Superficialzellschicht. Bei kombinierter Anwendung mit einem Östrogenpräparat vermag es dessen Wirkung zu unterdrücken.

In täglicher Applikation von 0,5 mg pro Tier ist das 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron zur Brunsthemmung bei der Katze geeignet, wenn

die Behandlung einsetzt, bevor die ersten Anzeichen einer beginnenden Brunst zu bemerken sind.

Zur Abkürzung der bereits angelaufenen Raunze ist -- bei unsicherem Wirkungseintritt -- eine wesentlich höhere Dosierung nötig.

Summary

Studies on the Sexual Behaviour of the Domestic Cat and Some Experiments on Fertility Control in this Species by Oral Medication with 17 α - Äthinyl - 19 - Nortestosteron.

Some characteristics about the reproductive cycle of the cat are described.

Vaginal smear technique by Papanicolaou was used for telling the different states of the cycle. It is well qualified for this purpose in the cat.

Fully keratinized non - nucleated cells are to be found nearly almost in rutting cats as well as in mice and rats. In ovariectomized animals the epithelium of the vagina will atrophy within 14 days after operation.

By medicating Follikle Hormones the dwarfed epithelium can be proliferated up to the oestrous state.

17 α - Äthinyl - 19 Nortestosteron will block up this effect. It is well qualified to prevent an oestrous in cats when it is given early enough, i.e. before the onset of the first symptoms of the rut.

The sexual cycle of the cat is greatly influenced by changes in length of daylight, which are given during the various season of the year.

Cats which are held at laboratory conditions without normal illumination and isolated from males generally get some disturbances of their reproductive cycle: Sometimes there is not a single sign of oestrogenous stimulation, neither in behaviour nor in vaginal smears; in other animals the vaginal epithelium is highly proliferated, even as if there would be a continuous oestrous for several weeks or months, but the animals show no corresponding changes in their sexual behaviour.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Allen, W.M. and
O. Wintersteiner (1934): Crystalline Progesterone.
Science, 80, 190
2. Beard, J. (1898): The Rhythm of Reproduction in
Mammalia.
Anat. Anz. 14, 97.
3. Boschmann, H.W. (1960): Praktische Zytologie.
Walter de Gruyter und Co., Berlin.
4. Butenandt, A.,
U. Westphal und
W. Hohlweg (1934): Über das Hormon des Corpus Luteum.
Hoppe-Seyler's Zeitschrift für
Physiol. Chem. 227, 84
5. Dawson, A.B. (1941): Early Estrus in the Cat Following
Increased Illumination.
Endocrinology 128, 907.
6. Dempsey, E.W.,
R. Hertz, and
W.C. Young (1936): The Experimental Induction of
Oestrus (Sexual Receptivity) in the
Normal and Ovariectomized
Guinea Pig.
Am. J. Physiol. 116, 201.
7. Dempsey, E.W. (1937): Follicular Growth Rate and Ovulation
after Various Experimental Procedures
in the Guinea Pig.
Am. J. Physiol. 120, 126.
8. Dutt, R.H. and
L.E. Casida (1948): Alteration of the Estrual Cycle in
Sheep by Use of Progesterone and its
Effects upon Subsequent Ovulation
and Fertility.
Endocrinology. 43, 208.

9. Engelhart, E. (1940): Über die Auswertung eines peroral wirksamen Gelbkörperhormonpräparates bei der kastrierten Frau. Zentr. Gynäk. 64, 98.
10. Forster, M.A. and F.L. Hisaw (1935): Experimental Ovulation and the Resulting Pseudopregnancy in Anoestrus Cats. Anat. Record 62, 75.
11. Greulich, W.W. (1934): Artificially Induced Ovulation in the Cat (*Felis Domestica*). Anat. Record. 58, 217.
12. Hartmann, M. and A. Wettstein (1934): Ein kristallisiertes Hormon aus Corpus luteum. Helv. Chim. Acta, 17, 878.
13. Jöchle, W. (1962): Biologie und Biochemie der Fortpflanzung und ihre Beeinflussung. Angewandte Chemie, 74, 667.
14. Koller, R. (1963): Das Problem der medikamentellen (unblutigen) Sexualhemmung bei den Haustieren - Beitrag zur Frage der sexualaktiven Stoffe. Fortpfl., Zuchthyg. und Haustierbesam. 7, 254.
15. Junkmann, K. (1963): Experimentelle Gesichtspunkte bei der Prüfung synthetischer Gestagene. Deut. Med. Wochenschr. 88, 629.
16. Makepeace, A.W. (1937): The Effect of Progestin and Progesterone on Ovulation in the Rabbit. Am. J. Physiol. 119, 512.

17. Moltzen, H. (1963): Hinausschieben der Läufigkeit bei Hunden und Katzen mit PERLUTEX LEO. Die Kleintierpraxis 8, 25.
18. Niemand, H.G. (1962): Praktikum der Hundeklinik. Paul Parey, Berlin - Hamburg
19. Phillips, W.A. (1937): The Inhibition of Estrous Cycles in the Albino Rat by Progesterone. Am. J. Physiol. 119, 623.
20. Pincus, G.,
E.S.E. Hafez,
M.X. Zarrow and
A. Merrill (1956): Effects of Certain 19-Nor Steroids on Reproductive Processes in Animals. Science, 124, 890.
21. Pincus, G. (1958): Fertility Control with Oral Medication. Studies on Fertility.
22. Pincus, G.,
S.G. Chang,
E.S.E. Hafez,
M.X. Zarrow and
A. Merrill (1959): Studies of the Biological Activity of Certain 19-Nor Steroids in Female Animals. Endocrinology 58/59, 695.
23. Prenant, A. (1898): La Valeur Morphologique du Corps jaune. Revue Générale Des Sciences 9, 646.
24. Rieck, G.W. und
K. Kratzheller (1955): Zytologie des desquamierenden Vaginalepithels der Hundin und ihre Anwendung fur die Zyklusdiagnostik. Veterinrmed. Nachr. 55, 100.
25. Rock, J. und
G. Pincus (1956): Effects of Certain 19-Nor Steroids on the Normal Human Menstrual Cycle. Science 124, 891.

26. Roth, O. (1950): Über die Bedeutung des Vaginalabstrichverfahrens (vaginal smear) nach Papanicolaou zur Zyklusdiagnose. Deut. Med. Wochenschr. 75, 1719.
27. Roth, O. (1952): Das Kolpopyknogramm als Kontrollmethode der Follikelhormonwirkung. Zentralbl. f. Gynäk. 74, 1489.
28. Rüsse, M. und W. Jöchle (1963): Über die sexuelle Ruhigstellung weiblicher Hunde und Katzen bei normalem und gestörtem Zyklusgeschehen mit einem peroral wirksamen Gestagen. Die Kleintierpraxis 8, 87.
29. Schmitt, A. (1953): Eine Gradeinteilung für die funktionelle Zytodiagnostik in der Gynäkologie. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 13, 593.
30. Scott, P.P. and M.A. Lloyd-Jacob (1955): Some Interesting Features in the Reproductive Cycle of the Cat. Stud. on Fert. 7, 123.
31. Scott, P.P. and M.A. Lloyd-Jacob (1959): Reproduction in the Anoestrus Period of Laboratory Cats by increased Illumination. Nature 184, 2022.
32. Slechta, R.F. und M.C. Chang (1954): Effects of Progesterone and Related Compounds on Mating and Pregnancy in the Rat. Fert. and Sterilit. 5, 282.
33. Slotta, K.H., H. Rusching und E. Fels (1934): Reindarstellung der Hormone aus dem Corpus luteum. Ber. Deut. Chem. Ges. 6, 1270.
34. Stoß, A. (1944): Tierärztliche Geburtskunde und Gynäkologie. Enke, Stuttgart.

35. Sulmann, F.G. (1961): Supression of Estrus in Cats.
Ver. Med. 56, 513.
36. Wied, G.L. (1955): Suggested Standard for Karyopyknosis.
Use in Hormonal Reading of Vaginal
Smears.
Fert. and Sterilit. 6, 61.
37. Windle, W.F. (1935): Induction of Mating and Ovulation in
the Cat with Pregnancy Urine and
Serum Extracts.
Endocrinology 25, 365.
38. Zinser, H.K.C. (1957): Die Zytodiagnostik in der Gynäkolo-
gie.
VEB-Gustav Fischer Verlag, Jena.

Am Ende meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Baier sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für seine stete Hilfsbereitschaft bei der Fertigstellung der Arbeit danken.

Herrn Priv. Doz. Dr. M. Rüsse danke ich für seine Anleitung und Unterstützung, die er mir für meine Untersuchungen gewährt hat.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. W. Leidl für das Interesse, das er an meiner Arbeit gezeigt hat, und für die Anfertigung der Mikrophotographien.

LEBENS LAUF

Als Tochter des Schiffssingeni^{ers} Wilhelm Wasserstraß und seiner Ehefrau Emma, geb. Wedel wurde ich, Inge Johanna Marie Wasserstraß, am 6.11.1937 in Stettin geboren.

Nach der Flucht besuchte ich vom Herbst 1945 bis zum Frühjahr 1949 die Volksschule in Hamburg - Finkenwerder. Anschließend war ich bis zum Frühjahr 1956 Schülerin der staatlichen Mädchenoberschule in Hamburg - Altona. Bis zum Frühjahr 1958 besuchte ich die private Oberschule Dr. Ahrens in Hamburg und legte im Anschluß daran vor dem Ausschuß für Fremdenprüfungen in Hamburg die Reifeprüfung ab.

Im April 1958 begann ich an der Tierärztlichen Hochschule zu Hannover mit dem Studium der Veterinärmedizin.

Nach der tierärztlichen Vorprüfung setzte ich mein Studium an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München fort und bestand dort im Juli 1963 die tierärztliche Prüfung.

Das veterinärmedizinische Praktikum leistete ich an der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München und am Münchener Schlachthof ab. Seit dem 1. März 1964 bin ich als Assistentin an der Abteilung für Andrologie und Künstliche Besamung der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik beschäftigt.

